

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 43-12

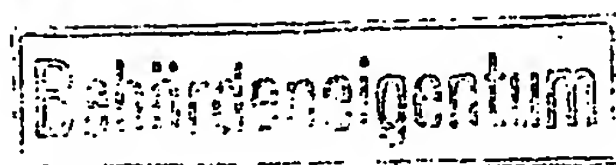
⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31-08

DEUTSCHES



PATENTAMT



DT 23 61 058 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 23 61 058

⑳

Aktenzeichen: P 23 61 058.4

㉔

Anmeldetag: 7. 12. 73

㉕

Offenlegungstag: 19. 6. 75

㉙

Unionspriorität:

㉚ ㉛ ㉜ —

⑤④

Bezeichnung:

1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyläther und Verfahren zu dessen Herstellung

⑦①

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

⑦②

Erfinder:

Siegemund, Günter, Dr., 6238 Hofheim; Muschaweck, Roman, Dr., 6230 Frankfurt

T 23 61 058 A1

2361058

~~FABRIK HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT~~  
~~vormals Meister Lucius & Brüning~~

Umgezeichnet

Az:

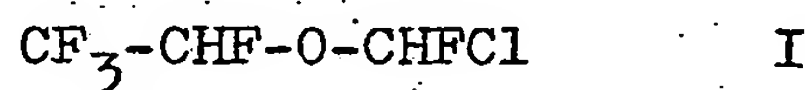
HOE 73/F 376

Datum: 5. Dezember 1973

Dr. La/Rp

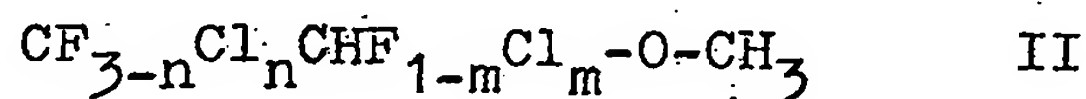
1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyläther und Verfahren zu dessen Herstellung

Gegenstand der Erfindung ist der 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyläther der Formel

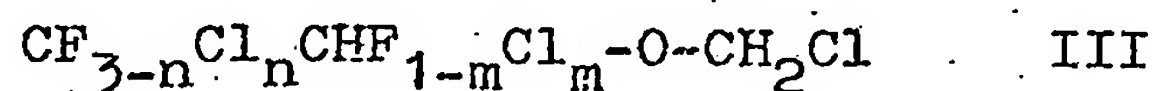


sowie Verfahren zu dessen Herstellung, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man

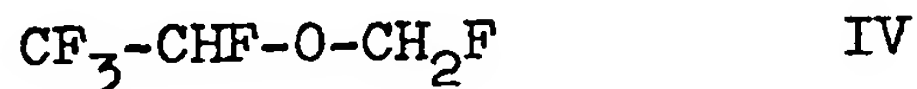
A. einen 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-methyl-äther der allgemeinen Formel



worin  $n = 0$  bis  $3$  und  $m = 0$  oder  $1$  sein können, einer partiellen Photochlorierung unterwirft unter Bildung der entsprechenden 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-chlormethyläther der allgemeinen Formel

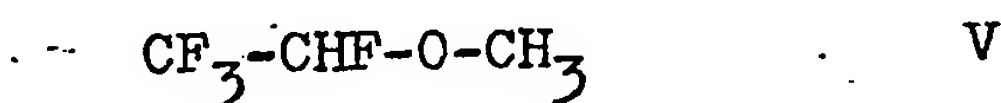


in der n und m die zu Formel II genannten Bedeutungen haben, die erhaltene Verbindung der Formel III zum 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-fluormethyl-äther der Formel

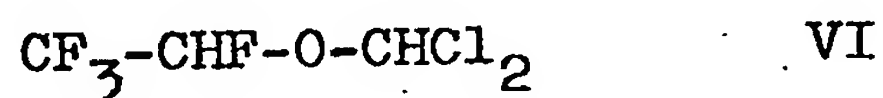


fluoriert, die Verbindung der Formel IV erneut unter Belichtung partiell zum 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äther der Formel I chloriert, und den erhaltenen Äther nach üblichen Methoden aus dem Chlorierungsgemisch isoliert.

B. den 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-methyläther der Formel II, worin  $n = 0$  und  $m = 0$  ist,



durch partielle Photochlorierung zum 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-dichlormethyl-äther der Formel



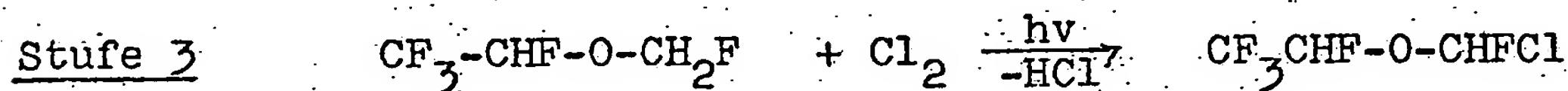
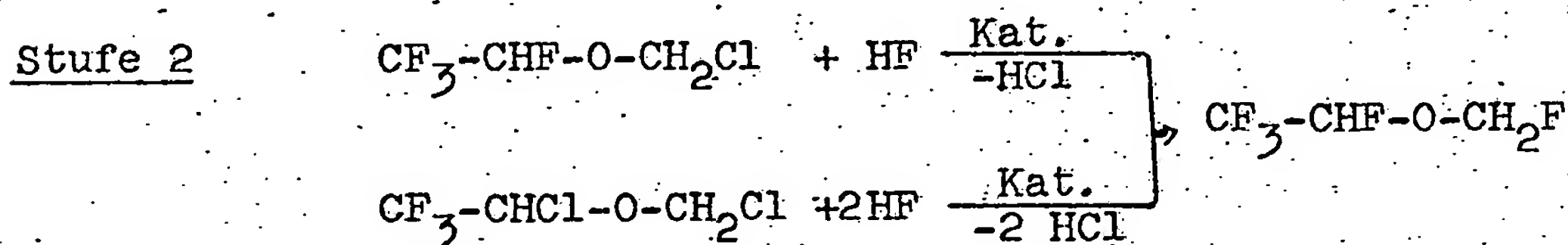
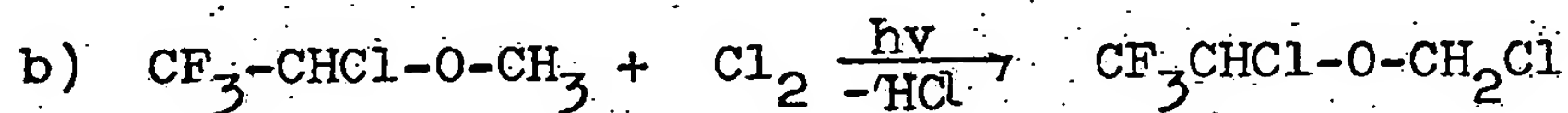
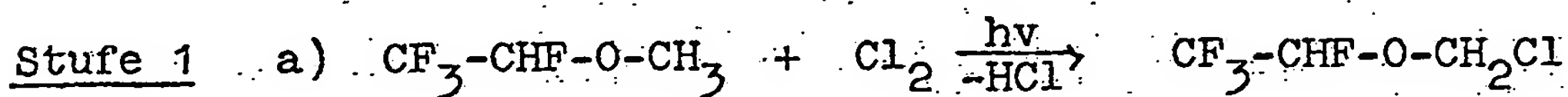
umsetzt, diesen anschließend partiell fluoriert unter Bildung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äthers (I) und diesen Äther in üblicher Weise aus dem Fluorierungsgemisch isoliert.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Inhalations-Anästhetika, die durch einen Gehalt an 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äther gekennzeichnet sind, sowie die Verwendung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äthers als Inhalations-Anästhetikum.

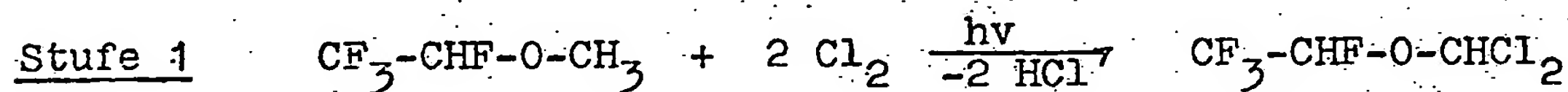
Die Verfahrensweisen zur Herstellung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äthers (I) bestehen aus stufenweise selektiven Chlorierungen und Fluorierungen der Ausgangsverbin-

dungen  $\text{CF}_3\text{-Cl}_n\text{-CHF}_{1-m}\text{-Cl}_m\text{-O-CH}_3$  (II). Sie können beispielsweise für die bevorzugten Fälle  $n = 0$  und  $m = 0$  oder  $1$  durch die folgenden Gleichungssequenzen wiedergegeben werden.

Verfahrensweise A:



Verfahrensweise B:



Die Ausgangsprodukte für beide Verfahrensweisen zur Herstellung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  (I), die die allgemeine Formel  $\text{CF}_3\text{-Cl}_n\text{-CHF}_{1-m}\text{-Cl}_m\text{-O-CH}_3$  (II) mit  $n$  und  $m$  in der oben genannten Bedeutung besitzen, können durch Substitution der freien OH-Gruppe von Methylhalbacetalen der Perhalogenacetaldehyde  $\text{CCl}_3\text{CHO}$ ,  $\text{CCl}_2\text{F-CHO}$ ,  $\text{CClF}_2\text{-CHO}$  und vorzugsweise  $\text{CF}_3\text{-CHO}$  für den Fall  $m = 0$  gegen Fluor, insbesondere mit Hilfe von (2-Chlor-1,1,2-trifluor-äthyl)-dialkylaminen entsprechend dem Patent (Patent-

anmeldung P 23 40 560.9), für den Fall  $m = 1$  gegen Chlor mittels Säurechloriden, vorzugsweise Phosphorpentachlorid entsprechend dem Patent (Patentanmeldung P 23 40 561.0) hergestellt werden.

Die Reaktion mit Chlor in den Verfahrensstufen A/1, A/3 und B/1 soll bevorzugt in der  $C_1$ -Gruppe der Äthyl-methyl-äther II, IV und V erfolgen. Die Maßnahme zur Erzielung der gewünschten Selektivität ist die Wahl der Photochlorierung als Durchführungsform bei vergleichsweise thermisch milden Bedingungen. Als Lichtquellen können dafür alle für diesen Zweck bekannten herangezogen werden, d.h. solche, die genügend kurzwelliges Licht zur Aktivierung des Chlors aussenden, wie z.B. Glühlampen, UV-Lampen, Quecksilber-Lampen oder sogar starkes Sonnenlicht. Die Form der Bestrahlung richtet sich nach dem Material der verwendeten Chlorierungsgefäße. Bei Verwendung von lichtundurchlässigen, gegen Chlor und Chlorwasserstoff beständigen Gefäßen, z.B. aus Nickel, Nickellegierungen, Stahl, Stahllegierungen, Porzellan oder Keramik, wird die Belichtung z.B. durch eine Tauchlampe, bei Verwendung von lichtdurchlässigem Gefäßmaterial im allgemeinen die Belichtung von außen gewählt.

Als weitere Maßnahmen zur Erhöhung der Selektivität der durch die obigen Gleichungen beschriebenen Photochlorierungen können die Abführung der Reaktionswärme durch Außenkühlung, die Feinverteilung des Chlorstromes durch Verwendung einer Einleitungsvorrichtung mit Fritte, Rühren der flüssigen Phase des zu chlorierenden Äthyl-methyl-äthers der Formel II, IV oder V und/oder Zugabe eines gegen Chlor und Chlorwasserstoff inerten Lösungsmittels, wie z.B.  $CCl_4$ , sowie die Verdünnung des Chlorstromes mit inerten Gasen, z.B. mit Chlorwasserstoff, dienen. Sie können einzeln oder in allen möglichen Kombinationen angewendet werden.

Die bevorzugte Ausführungsform für die Reaktionsschritte A/1, A/3 und B/1 besteht in der Einleitung von unverdünntem, gasförmigem

Chlor durch eine Fritte in die flüssige Phase des Äthyl-methyl-äthers der Formel II, IV oder V, der sich ohne Lösungs- oder Verdünnungsmittel bei einer ausgewählten Temperatur in einem Glasgefäß mit Außenkühlung befindet und von außen mit einer starken Lichtquelle bestrahlt wird.

Die Reaktionstemperatur und die benötigte Chlormenge können bei den Reaktionsstufen A/1, A/3 und B/1 verschieden sein.

Bei der Herstellung der 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-chlormethyl-äther der Formel III mit  $m = 0$  (Verfahrensweise A, Stufe 1a) durch Photochlorierung der Ausgangsverbindungen der Formel II mit  $m = 0$  kann die Reaktionstemperatur im Bereich zwischen  $-10^{\circ}$  und  $+50^{\circ}\text{C}$  liegen. Aus allgemein-technischen Gründen wird sie insbesondere zwischen  $0^{\circ}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $+5^{\circ}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$  gewählt.

Die Menge des eingesetzten Chlors wird, um Überchlorierung zu vermeiden, unterhalb der stöchiometrisch benötigten äquimolaren Menge gehalten, also vorzugsweise unterhalb 0,9 Mol, insbesondere zwischen 0,5 und 0,8 Mol Chlor pro Mol Äther der Formel II. Die untere Grenze von 0,5 Mol kann auch unterschritten werden, sie ist lediglich aus praktischen Erwägungen hinsichtlich des Destillationsaufwandes und der Destillationsverluste bevorzugt.

Aus dem Chlorierungsprodukt läßt sich, gegebenenfalls nach den üblichen Wasch- und Trocknungsvorgängen, der entsprechende Chlor-methyl-äther  $\text{CF}_{3-n}\text{Cl}_n\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$  mit  $n = 0$  bis 3, durch fraktionierte Destillation in guter Ausbeute und in reiner Form abtrennen.

Die Herstellung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III mit  $m = 1$  (Verfahrensweise A, Stufe 1b), der Äther  $\text{CF}_{3-n}\text{Cl}_n\text{-CHCl-O-CH}_2\text{Cl}$  mit  $n = 0$  bis 3, kann wie oben für den



Fall  $m = 0$  beschrieben oder entsprechend dem Patent (P 23 44 442.0) erfolgen.

In der Stufe 2 der Verfahrensweise A werden die Chlormethyl-äther der allgemeinen Formel III vorzugsweise mit Fluorwasserstoff in Gegenwart eines Fluorierungskatalysators, insbesondere nach einem der bekannten Prozesse der Gasphasenfluorierung über einem Festbett-Katalysator, z.B. Aluminiumfluorid oder bevorzugt Chromoxifluorid, nach dem sogenannten Antimonverfahren (Antimon (V)chlorfluorid + HF), wobei das Antimon in an sich bekannter Weise durch Arsen ersetzt werden kann, oder durch Umsetzung mit einem bekannten Fluorierungsmittel, wie z.B.  $\text{SbF}_5$ , fluoriert.

Die Reaktionstemperatur für den bevorzugten katalysierten Gasphasenprozeß unter Verwendung von Fluorwasserstoff ist nach unten begrenzt durch die Temperatur, bei der der Katalysator zu wirken beginnt, nach oben durch die Zersetzungstemperatur der zu fluorierenden Äther der Formel III und des 1.2.2.2-Tetrafluoräthylfluormethyl-äthers (IV) auf der Katalysatoroberfläche. Zweckmäßigerweise wird als Fluorierungstemperatur ein Wert zwischen  $80^\circ\text{C}$  und  $220^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $100^\circ\text{C}$  und  $170^\circ\text{C}$ , insbesondere zwischen  $120^\circ\text{C}$  und  $150^\circ\text{C}$ , eingehalten.

Die im Gasphasenverfahren pro Mol  $\text{CF}_{3-n}\text{Cl}_n\text{-CHF}_{1-m}\text{Cl}_m\text{-O-CH}_2\text{Cl}$  (III) eingesetzte Menge Fluorwasserstoff beträgt mindestens  $(1+m+n)$  Mol. Zur Vervollständigung der Reaktion, zu ihrer Beschleunigung und zur leichteren Verdampfung der Äther der Formel III wird im allgemeinen jedoch mit einem Überschuß an HF bis zu  $10(1+m+n)$  Mol, vorzugsweise zwischen  $3(1+m+n)$  und  $7(1+m+n)$  Mol, gearbeitet.

Aus dem Fluorierungsprodukt kann der 1.2.2.2-Tetrafluoräthylfluormethyl-äther (IV), gegebenenfalls nach wäßriger Aufarbeitung zur Entfernung von HF und HCl und Trocknung, durch fraktionierte Destillation in reiner Form isoliert werden.

Die 3. Reaktionsstufe der Verfahrensweise A liefert schließlich den beanspruchten Äther  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$  durch Photochlorierung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{F}$  gemäß den oben genannten methodischen und apparativen Bedingungen. Chloriert wird bei einer Temperatur zwischen  $0^\circ$  und dem Siedepunkt von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{F}$ , vorzugsweise zwischen  $20^\circ$  und  $40^\circ\text{C}$ .

Um die partielle Chlorierung, d.h. die Einführung von 1 Gramm-atom Chlor pro Mol  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{F}$ , zu gewährleisten und Überchlorierung weitgehend auszuschalten, werden im allgemeinen weniger als die äquimolare Menge Chlor, vorzugsweise höchstens 0,9 Mol, aus praktischen Erwägungen jedoch wenigstens 0,4 Mol, insbesondere eine Menge zwischen 0,5 und 0,8 Mol pro Mol 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-fluormethyl-äther (IV) zur Reaktion gebracht.

Die Isolierung des erfindungsgemäßen Äthers der Formel  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$  aus dem Chlorierungsprodukt des Reaktionsschrittes A/3 kann in üblicher Weise nach Wasch- und Trocknungsprozessen durch fraktionierte Destillation in guter Ausbeute erfolgen.  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$  kann, je nach Effektivität der Fraktionierung, durch geringe Mengen benachbart siedender Verbindungen verunreinigt sein. Neben der fraktionierten Destillation kann die Abtrennung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$  aus dem Chlorierungsprodukt mit sehr gutem Erfolg durch präparative Gaschromatographie erfolgen.

Als Ausgangsprodukt für die Verfahrensvariante B) der Synthese des erfindungsgemäßen Äthers der Formel I dient der 1.2.2.2-Tetrafluor-äthyl-methyläther der Formel V, bei dem mit Hilfe der Photochlorierung selektiv 2 Chloratome in die Methylgruppe eingeführt werden. Die Stufe B/1 verläuft wieder nach den unter Verfahrensweise A/1 genannten methodischen und apparativen Bedingungen. Die Chlorierung wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen  $-10^\circ$  und  $+50^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $0^\circ$  und  $+40^\circ\text{C}$ , insbesondere zwischen  $+5^\circ$  und  $+20^\circ\text{C}$  vorgenommen. Sie kann so lange fortgeführt werden, bis 2 Mol Chlor pro Mol  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_3$  ver-



braucht worden sind. Um die Entstehung größerer Mengen höherchlorierter Nebenprodukte zu verhindern, ist es angebracht, weniger als die doppelte molare Menge, bevorzugt 1,65 bis 1,8 Mol pro Mol 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-methyläther (V) reagieren zu lassen.

Die Chlorierung der Verbindung der Formel V zum Äther der Formel VI kann auch in zwei Stufen durchgeführt werden, derart, daß zunächst ein Chloratom in die Methylgruppe von (V) gemäß Stufe 1a der Verfahrensweise A eingeführt, der erhaltene 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlormethyl-äther durch fraktionierte Destillation isoliert und dann erst das zweite Chloratom in die Chlormethylgruppe unter Bildung von (VI) eingebracht wird. Dabei werden bei jedem Chlorierungsschritt bevorzugt 0,5 bis 0,8 Mol Chlor pro Mol Äther umgesetzt.

Das Zwischenprodukt  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$  kann durch fraktionierte Destillation, zweckmäßig nach vorangegangenen Wasch- und Trocknungsvorgängen, gereinigt werden.

Die partielle Fluorierung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$  zu dem beanspruchten Äther  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  (Stufe 2 der Verfahrensweise B) kann sowohl mit Fluorwasserstoff in Gegenwart eines Fluorierungskatalysators, wie z.B.  $\text{SbF}_{5-n}\text{Cl}_n$  ( $n = 0 - 5$ ), Arsen (V)-chlorofluoride oder  $\text{SnCl}_4$ , als auch mit  $\text{SbF}_3$  in Gegenwart von  $\text{SbCl}_5$  erfolgen. In das vorgelegte Gemisch des Äthers (VI) mit dem Katalysator, das sich in einem Reaktionsgefäß aus Nickel, Stahl oder Kupfer befindet, wird Fluorwasserstoff gasförmig eingeleitet oder flüssig zugetropft bzw.  $\text{SbF}_3$  in fester Form eingetragen. Bevorzugt ist das Einleiten von gasförmigem HF.

Diese Flüssigphasen-Fluorierung wird bei einer Temperatur von  $-70^\circ$  bis  $+20^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-50^\circ$  und  $0^\circ\text{C}$ , insbesondere  $-30^\circ$  bis  $-10^\circ\text{C}$ , vorgenommen. Bei höheren Temperaturen bleibt die Reaktion nicht hinreichend selektiv auf der Monofluorierungsstufe

stehen.

Neben der Temperatur trägt auch die Menge des eindosierten Fluorwasserstoffs dazu bei, die Stufe des Chlorfluormethyl-äthers zu erreichen. Es werden zweckmäßig weniger als die äquimolare Menge HF pro Mol  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$ , vorzugsweise eine Menge zwischen 0,4 und 0,8 Mol HF pro Mol Äther (VI) eingeleitet.

Der erfindungsgemäße Äther der Formel I kann in üblicher Weise, z.B. durch Waschen des Fluorierungsproduktes mit  $\text{H}_2\text{O}$  zur Entfernung von Säuren, Trocknen und anschließende fraktionierte Destillation in reiner Form gewonnen werden.

Bei allen Reaktionsstufen der beiden alternativen Verfahrensweisen A und B zur Herstellung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCI}$  (I), bei denen zur Vermeidung von für die Synthese von (I) nicht brauchbaren Nebenprodukten die Reaktion nicht bis zum stöchiometrischen Umsatz fortgeführt wird, kann die Ausbeute an brauchbaren Zwischenprodukten bzw. an  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCI}$  dadurch gesteigert werden, daß die durch fraktionierte Destillation gut abtrennbaren, nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen der jeweiligen Reaktionsstufe erneut dieser Reaktion unterworfen werden.

Der 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äther,  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCI}$ , ist unter Normalbedingungen eine leichtbewegliche, farblose und wasserklare Flüssigkeit mit einem leichten, jedoch angenehmen Geruch. Er wird durch folgende physikalische Eigenschaften charakterisiert: Siedepunkt bei 760 mm  $51,5^\circ\text{C}$ , Brechungsindex  $n_D^{25} = 1.2998$ , Dichte bei  $25^\circ\text{C}$  1.5234, Molekulargewicht 184,5. Er ist ein sehr wirksames Inhalations-Anästhetikum, nicht brennbar und beständig gegen sogenannten Atemkalk, der z.B. aus einer Mischung von  $\text{Ba(OH)}_2$  und  $\text{Ca(OH)}_2$  besteht. Die Verbindung ist ferner leicht mischbar mit anderen organischen Flüssigkeiten, zeigt vorteilhafte Eigenschaften als Lösungsmittel für fluoriierte Olefine, andere fluoriierte Substanzen, Fette und Öle und kann

in dieser Eigenschaft als Reinigungsmittel z.B. für Metalloberflächen dienen.

Der erfindungsgemäße 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyläther wirkt bei Zusatz zur Atemluft von Lebewesen narkotisierend und ist daher als Inhalations-Anästhetikum zu verwenden. Auf Grund des relativ niedrigen Siedepunktes läßt er sich einfach und in kontrollierter Weise Atemmischungen beimengen, die durch ausreichende Sauerstoff-Konzentrationen die Erhaltung des Lebens während der Narkose gewährleisten.

Der erfindungsgemäße Äther läßt sich auch zusammen mit anderen Inhalationsanästhetika wie z.B. Lachgas oder Diäthyläther, ferner zusammen mit anderen anästhetischen und therapeutischen Hilfsmitteln wie z.B. Muskelrelaxantien, Barbituraten und Plasmaexpandern einsetzen, wie es die moderne Kombinationsnarkose häufig erfordert.

Die Wirkung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyläthers als Inhalationsnarkotikum wird aus den Ergebnissen eines pharmakologischen Tests deutlich, der wie folgt durchgeführt worden ist: Gruppen von vier Mäusen wurden in einer geschlossenen Glasglocke von 26 Litern Inhalt Narkosegemischen ausgesetzt, die durch Verdampfen von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  in verschiedenen Mengen hergestellt worden waren. Die Tiere befanden sich jeweils für die Dauer von 10 Minuten in der  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$ /Luft-Atmosphäre. Beobachtet wurde der Verlauf der Narkose sowie das Wiedererwachen der Tiere.

$\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  ruft nur eine schwache Exzitation während der Einleitung der Narkose hervor, führt schon bei geringer Konzentration zum Toleranzstadium und zeichnet sich durch sehr kurze Aufwachzeiten aus. Seine Narkosebreite - der Abstand zwischen der letalen Konzentration und der Konzentration, die zur Unterhaltung eines Toleranzstadiums notwendig ist, - ausgedrückt durch den Quotienten der beiden Konzentrationen, - beträgt 4 und macht

ihn zu einem gut handhabbaren Inhalations-Anästhetikum.

In der nachstehenden Tabelle 1 sind die Zeiten  $t_I$  bis zum Eintritt des Toleranzstadiums und die Zeiten  $t_{II}$  bis zum Wiedererwachen der Mäuse nach dem Absetzen des Narkosemittels in Abhängigkeit von der Konzentration des Narkosemittels (ml verdampfte Flüssigkeit pro 26 Liter Luft) aus einer vergleichenden Versuchsreihe zusammengestellt, bei der der erfindungsgemäße Äther  $CF_3-CHF-O-CHFCI$  den im Handel befindlichen Isomeren 1-Chlor-2.2.2-trifluoräthyl-difluormethyl-äther ( $CF_3-CHCl-O-CHF_2$ , A) und 2-Chlor-1.1.2-trifluoräthyl-difluormethyl-äther ( $CHFCI-CF_2-O-CHF_2$ , B) gegenübergestellt worden ist. (Tabelle 1, siehe Seite 13).

Aus den Werten der Tabelle (1) geht klar hervor, daß der erfindungsgemäße Äther der Formel  $CF_3-CHF-O-CHFCI$  gegenüber den 2 Isomeren A und B hinsichtlich der Anwendung als Inhalations-Anästhetikum vorteilhafte Eigenschaften besitzt. Er zeichnet sich einerseits dadurch aus, daß mit ihm das Toleranzstadium mit geringeren Wirkkonzentrationen als mit dem Isomeren B erreicht wird, andererseits fällt besonders die erheblich verkürzte Erholungszeit  $t_{II}$  im Vergleich zu der des Isomeren A im interessanten Bereich niedriger Wirkkonzentrationen auf. Schnelles Erreichen des Toleranzstadiums bei niedriger Konzentration an Narkosemittel und hohe Abklinggeschwindigkeit der Narkose nach deren Unterbrechung aber sind vorteilhafte Eigenschaften für ein Inhalations-Anästhetikum, die dazu beitragen, daß die Gefahr von schädlichen Nebenwirkungen auf die Herzmuskulatur und die parenchymatösen Organe, insbesondere die Leber, herabgesetzt wird und akute Narkose-Zwischenfälle vermieden werden. Die Kombination dieser beiden Eigenschaften in dem erfindungsgemäßen 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äther stellt einen Fortschritt in Richtung auf das ideale Narkosemittel dar.

Das Verfahren zur Herstellung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äthers wird durch die folgenden Herstellungsbeispiele erläutert. In den Beispielen sind die bei den Destillationen anfallenden Zwischenläufe nicht eingerechnet worden.

Tabelle 1

Substanz	1,5 ml/26 l		1,75 ml/26 l		2,0 ml/26 l		2,5 ml/26 l		5,0 ml/26 l	
	t <sub>I</sub>	t <sub>II</sub>	t <sub>I</sub>	t <sub>II</sub>	t <sub>I</sub>	t <sub>II</sub>	t <sub>I</sub>	t <sub>II</sub>	t <sub>I</sub>	t <sub>II</sub>
$\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCI}$	5'	<15"	2'50"	40"	2'50"	50"	1'45"	2'20"	2'	3'20"
A $\text{CF}_3\text{-CHCl-O-CHF}_2$ (Vgl.-Mittel)	1'50"	1'50"			1'50"	2'5"			1'	5'30"
B $\text{CHFCI-CF}_2\text{-OCHF}_2$ (Vgl.-Mittel)					6'30"	50"	1'50"	2'50"	1'45"	5'20"



HERSTELLUNGSBEISPIELEBeispiel 1: Herstellung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$ 

In einem zylindrischen Chlorierungsgefäß mit Einleitungsrohr und angeschlossener Fritte sowie zwei Tuben für einen Tieftemperaturkühler und ein Thermometer werden 1945 g (14,8 Mol) 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-methyl-äther vorgelegt und auf eine Temperatur von 10°C abgekühlt. Unter Belichtung von außen mit einer 200 Watt-Lampe werden bei 9° - 16°C 875 g (12,30 Mol) Chlor so schnell eingeleitet, wie es verbraucht wird. Der entstehende Chlorwasserstoff entweicht durch den Tieftemperaturkühler (-70°C) und wird in Wasser absorbiert (11,21 Mol). Nach Beendigung der Chlorierung wird das Reaktionsprodukt nacheinander mit Natriumbisulfitlösung, Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das getrocknete Rohprodukt (2129 g) wird fraktioniert destilliert, wobei neben 662 g reinem Ausgangsprodukt  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_3$  eine Fraktion von 1097 g  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$  mit einer Reinheit von mehr als 99,3 % erhalten wird. Siedepunkt 63°C/754 mm.

$\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$       MG 166,5

ber.: C 21,6 %; H 1,8 %; F 45,6 %; Cl 21,3 %

gef.: C 21,7 %; H 1,8 %; F 45,4 %; Cl 21,3 %

Beispiel 2: Herstellung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{F}$  aus  
 $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$

Durch einen senkrecht angebrachten Nickelrohr-Reaktor, der von außen elektrisch beheizt wird und einen Chromoxifluorid-Katalysator (hergestellt nach DBP 1.252.182) mit einem Schüttvolumen von 900 ml enthält, werden nach Passieren eines Verdampfers innerhalb von 17 Stunden 2872 g (17,26 Mol) 1.2.2.2-

Tetrafluoräthyl-chlormethyl-äther zusammen mit 2150 g (107,5 Mol) Fluorwasserstoff bei einer Innentemperatur von 130° - 140°C geleitet. Nach Austreten aus der Reaktionszone werden die Reaktionsgase in Eiswasser absorbiert, wobei sich das organische Produkt als eigene Phase abscheidet, während sich HF und HCl in Wasser lösen. Das gewaschene und über  $MgSO_4$  getrocknete organische Rohprodukt (2075 g) wird fraktioniert destilliert. Dabei wird eine Fraktion von 1501 g reinem 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-fluormethyl-äther, Siedepunkt 42° - 42,5°C/750 mm und  $n_D^{20} < 1.3000$ , neben 289 g nicht umgesetztem  $CF_3-CHF-O-CH_2Cl$ , erhalten.

$CF_3-CHF-O-CH_2F$  MG 150

ber.: C 24,0 %; H 2,0 %; F 63,3 %

gef.: C 23,8 %; H 2,1 %; F 62,8 %

Beispiel 3: Herstellung von  $CF_3-CHF-O-CH_2F$  aus  
 $CF_3-CHCl-O-CH_2Cl$

Durch einen elektrisch beheizten Nickelrohr-Reaktor, gefüllt mit einem Chromoxifluorid-Katalysator wie in Beispiel 2, wird innerhalb von 3 Stunden ein gasförmiges Gemisch aus 343 g (1,875 Mol) 1-Chlor-2.2.2-trifluoräthyl-chlormethyl-äther (hergestellt nach dem Patent (Patentanmeldung P 23 44 442.0) und 470 g (23,5 Mol) Fluorwasserstoff bei einer Temperatur von 125° - 135°C geleitet. Die den Reaktor verlassenden Reaktionsgase werden in Eiswasser absorbiert, wobei sich das organische Produkt abscheidet. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit  $MgSO_4$  wird das Produkt (192 g) fraktioniert destilliert. Neben 12 g Ausgangsverbindung  $CF_3-CHCl-O-CH_2Cl$  werden 106 g  $CF_3-CHF-O-CH_2F$  (Sdp. 44°C/765 mm) und 68 g  $CF_3-CHF-O-CH_2Cl$  (Sdp. 63° - 64°C/764 mm) isoliert.

Beispiel 4:     Herstellung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  aus  
 $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{F}$

In einem Chlorierungsgefäß mit Einleitungsrohr, Tieftemperaturkühler und Thermometer werden 705 g (4,7 Mol) 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-fluormethyl-äther vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Durch die Fritte des Einleitungsrohres werden bei  $40^\circ - 41^\circ\text{C}$  und Belichtung mit einer 200 Watt-Lampe 220 g (3,1 Mol) Chlor so schnell eingeleitet, wie es verbraucht wird. Der entstehende Chlorwasserstoff wird nach Entweichen durch den Kühler in Wasser absorbiert und durch Titration bestimmt (2,84 Mol). Nach Beendigung der Chlorierung wird das Produkt mit Natriumbisulfit-Lösung, Wasser und Natriumbicarbonat-Lösung behandelt und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie (Stationäre Phase: GE-XE 60, 25 % Cyanoäthyl-, 75 % Methylpolysiloxan) werden neben 332 g nicht-umgesetztem  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{F}$  232 g reines  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  mit einem Siedepunkt von  $51,5^\circ\text{C}/760\text{ mm}$  abgetrennt.

$\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$      MG 184.5

ber.: C 19,5 %; H 1,1 %; F 51,4 %; Cl 19,2 %

gef.: C 19,8 %; H 1,2 %; F 51,0 %; Cl 19,2 %

Beispiel 5:     Herstellung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$

In einem Chlorierungsgefäß aus Glas, das ein Einleitungsrohr mit Fritte, einen Tieftemperaturkühler und ein Thermometer enthält, werden 950 g (7,2 Mol)  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_3$  auf eine Temperatur von  $10^\circ\text{C}$  abgekühlt. Unter Bestrahlung mit einer 200 Watt-Lampe werden innerhalb von 25 Stunden 1085 g (15,3 Mol) Chlor bei dieser Temperatur eingeleitet. Der sich entwickelnde Chlorwasserstoff verläßt das Reaktionsgefäß durch den Kühler

und wird in Wasser absorbiert (15,28 Mol). Nach Aufarbeiten des Chlorierungsproduktes durch Waschen mit Natriumbisulfitlösung, Wasser und Natriumbicarbonatlösung sowie Trocknen über Magnesiumsulfat wird es fraktioniert destilliert. Von 1203 g trockenem Rohprodukt werden neben Zwischenfraktionen folgende reine Fraktionen erhalten:

- 1) 137 g, Sdp. 63°-66°C/763 mm,  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CH}_2\text{Cl}$   
(Reinheit 95 %)
- 2) 582 g, Sdp. 81°-82°C/750 mm,  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$   
(Reinheit 95 %)

$\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$  MG 201

ber.: C 17,9 %; H 1,0 %; F 37,8 %; Cl 35,4 %

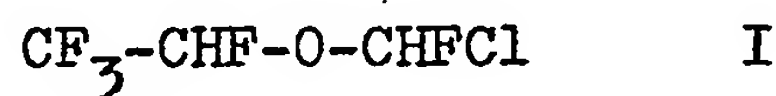
gef.: C 17,7 %; H 1,0 %; F 37,3 %; Cl 36,1 %

Beispiel 6: Herstellung von  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  aus  
 $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$

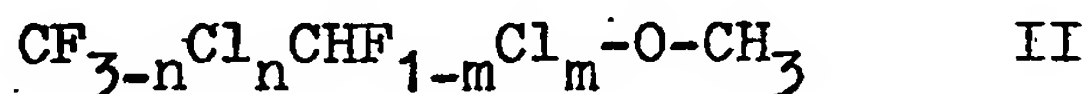
In einem 1 Ltr.-Kupfergefäß mit Deckel, der je eine Oeffnung für ein Thermometer, einen Rückflußkühler und ein Einleitungsrohr - diese ebenfalls aus Kupfer - besitzt, werden 508 g (2,5 Mol) 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-dichlormethyl-äther und 10 g  $\text{SbCl}_5$  als Katalysator vorgelegt und auf eine Temperatur von -25°C abgekühlt. Innerhalb von 2 Stunden werden bei dieser Temperatur 44 g (2,2 Mol) Fluorwasserstoff gasförmig eingeleitet. Der durch den bei 0°C gehaltenen Kupferkühler entweichende Chlorwasserstoff wird in Wasser absorbiert und durch Titration bestimmt (2,13 Mol). Nach Beendigung des Einleitens von HF wird das Fluorierungsprodukt auf 0°C erwärmt und auf Eis gegeben, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch fraktionierte Destillation werden aus dem Rohprodukt (348 g) neben 88 g  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHF}_2$  (Sdp. 24,5°C/764 mm) und 124 g nicht-umgesetztem  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHCl}_2$  (Sdp. 80,5°-82°C/760 mm) 95 g  $\text{CF}_3\text{-CHF-O-CHFCl}$  mit einem Sdp. von 51 -53,5°C/764 mm isoliert.

PATENTANSPRÜCHE

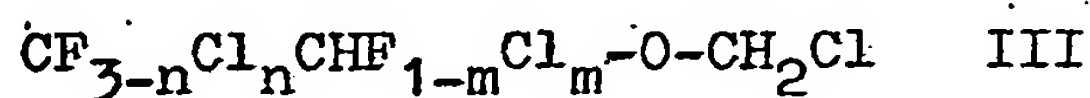
1. 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äther der Formel



2. Verfahren zur Herstellung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äthers dadurch gekennzeichnet, daß man  
A. einen 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-methyl-äther der allgemeinen Formel



worin  $n = 0$  bis  $3$  und  $m = 0$ , <sup>oder 1</sup> sein können, einer partiellen Photochlorierung unterwirft unter Bildung der entsprechenden 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-chlormethyl-äther der allgemeinen Formel



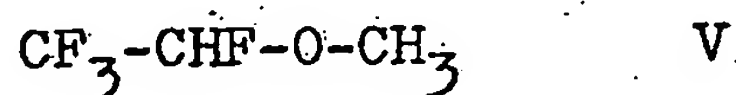
worin  $n$  und  $m$  die zu Formel II genannten Bedeutungen haben, die erhaltene Verbindung der Formel III zum 1.2.2.2-Tetrafluor-äthyl-fluormethyl-äther der Formel



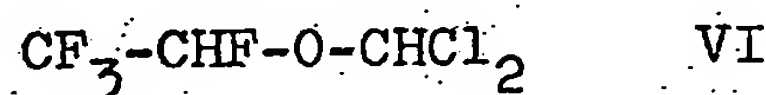
fluoriert, die Verbindung der Formel IV erneut unter Belichtung partiell zum 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äther der Formel I chloriert und den erhaltenen Äther nach üblichen Methoden aus dem Chlorierungsgemisch isoliert, oder



- B. den 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-methyl-äther der Formel II, worin  $n = 0$  und  $m = 0$  ist,



durch partielle Photochlorierung zum 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-dichlormethyl-äther der Formel



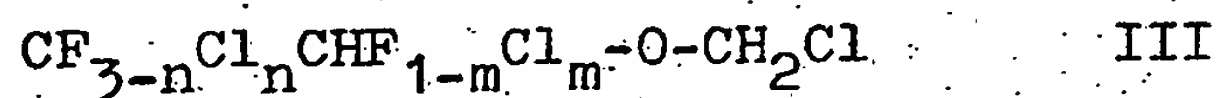
umsetzt, diesen anschließend partiell fluoriert unter Bildung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äthers (I) und diesen Äther in üblicher Weise aus dem Fluorierungsgemisch isoliert.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-methyl-äther der allgemeinen Formel



worin  $n = 0$  und  $m = 0$  oder 1 ist, partiell photochloriert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der 1.2.2.2-Tetrahalogenäthyl-chlormethyl-äther der allgemeinen Formel



mit Fluorwasserstoff in Gegenwart eines Fluorierungskatalysators fluoriert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-dichlormethyl-äther der Formel





mit Fluorwasserstoff in Gegenwart eines Fluorierungskatalysators fluoriert wird.

6. Inhalationsanästhetika, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äther als Wirkstoff.
7. Inhalationsanästhetika nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Mischung von 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyläther mit einem oder mehreren üblichen Inhalationsnarkotika.
8. Inhalationsanästhetika nach Anspruch 7, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Mischung von 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluor-methyläther und Lachgas.
9. Inhalationsanästhetika nach Anspruch 6 bis 8, gekennzeichnet durch einen zur Erhaltung des Lebens ausreichenden Gehalt an Sauerstoff.
10. Verwendung des 1.2.2.2-Tetrafluoräthyl-chlorfluormethyl-äthers als Inhalations-Anästhetikum bei narkotisierbaren Lebewesen.